

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
LABOR	AGI
SUBCLASIF.	K

P.- 44.506

Case 5/414 + 5/436 +
5/450 VI-g

378757

Memoria descriptiva

378757



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~nacionalidad~~: alemana

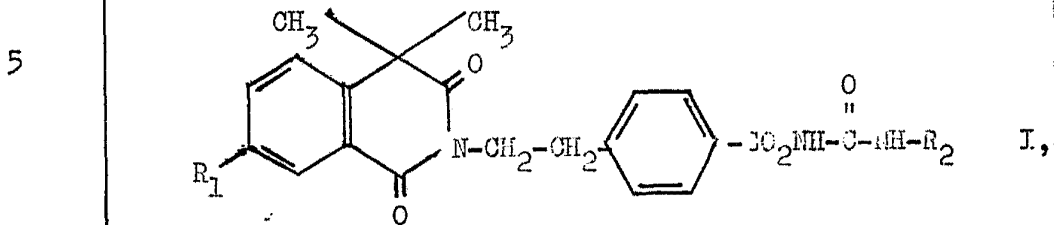
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ISOQUINOLINA" (Clase Internacional C07d)

22.4.1970



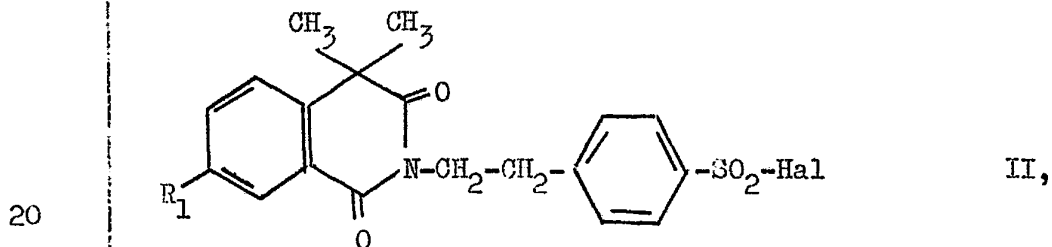
Objeto del invento son nuevos derivados de isoquinoleína de la fórmula general



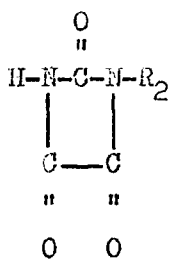
10 en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, de cloro, o de bromo, o un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y R_2 representa el radical ciclohexilo o adamanti-
lo-(1), y de sus sales alcalinas, que se caracterizan por un muy buen efecto reductor del azúcar en la sangre en pequeñas dosis, y por una pequeña toxicidad y pequeños
15 efectos secundarios sobre la presión sanguínea.

La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I tiene lugar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20 Por reacción de un halogenuro de ácido sulfónico de la fórmula general



en la que R_1 es como se ha definido inicialmente y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, con un ácido parabánico de la fórmula general



III,

5

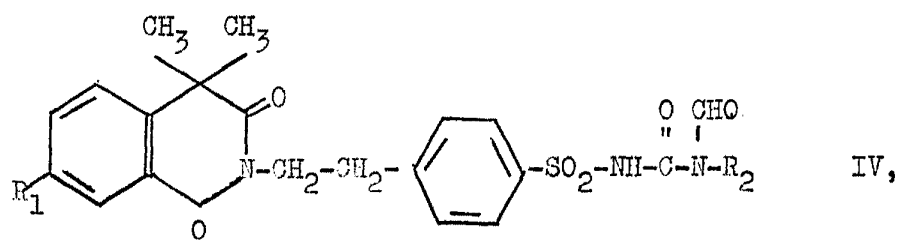
en la que R₂ es como se ha definido inicialmente, y por subsiguiente hidrólisis.

10

15

20

La reacción tiene lugar convenientemente en un disolvente anhidro, por ejemplo en benceno o tolueno absoluto, y en presencia, ventajosamente, de la cantidad estequiométrica de una base inorgánica u orgánica terciaria, por ejemplo de trietilamina, a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, y por subsiguiente hidrólisis del compuesto sulfonílico del ácido parabánico obtenido, la cual puede tener lugar también tanto en medio ácido como también en medio alcalino. Si se conduce la subsiguiente hidrólisis bajo condiciones suaves, por ejemplo a la temperatura ambiente, se obtiene un compuesto intermedio de la fórmula general



IV,

25

en la que R₁ y R₂ son como se han definido inicialmente, que a continuación es sometido a una hidrólisis total, por ejemplo a temperaturas elevadas.

30

Los compuestos de la fórmula general I, ob-

22.4.1970

378757



tenidos de acuerdo con el procedimiento, pueden ser transformados en caso deseado en sus sales alcalinas.

Los compuestos de partida utilizados en el procedimiento son parcialmente nuevos, y pueden ser preparados según procedimientos conocidos.

Un halogenuro de ácido sulfónico de la fórmula general II, se obtiene, por ejemplo, por clorosulfonación del correspondiente compuesto fenílico, que por su parte se obtiene por condensación de feniletíl-(2)-amina con un correspondiente derivado de ácido homoftálico.

Tal como ya se ha indicado inicialmente, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen un muy buen efecto reductor del azúcar en la sangre en pequeñas dosis y una pequeña toxicidad.

En cuanto a su efecto reductor del azúcar en la sangre, los compuestos:

A = N-ciclohexil-N'-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea;

B = N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea;

C = N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea;

D = N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea;

E = N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea;



-bencenosulfonil}-urea;

F = N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-

etil]-bencenosulfonil}-urea; y

5

G = N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea fueron investigados en comparación

con

H = N-(4-cloro-bencenosulfonil)-N'-n-propil-

10

urea.

La determinación de la dosis peroral efectiva mínima y de la disminución de azúcar en la sangre que aparece en este caso (en mg %) se llevó a cabo en ratas machos (alimentadas) con un peso corporal medio de 180 g.

15

Las sales de sodio de las sustancias A-H fueron suspendidas en metilcelulosa, fueron aplicadas peroralmente mediante sonda de garganta, y la toma de sangre tuvo lugar cada hora por la cola (por cada muestra 20 µl.

20

La determinación del contenido de glucosa se realiza automáticamente en el autoanalizador-Technicon [véase U. Harding, G. Heinzl, Zeitschrift f. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7, cuaderno 6 (1969)] de acuerdo con el método de la hexoquinasa (Fosforilación de la glucosa con ATP para formar glucosa-6-fosfato, posteriormente reducción con glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa para formar gluconato-6-fosfato, y la medición del NADPH₂, resultante al mismo tiempo a partir de NADP, tuvo lugar fotométricamente a 334 nm).

25

30

El efecto sobre la presión sanguínea de las sales de sodio de las sustancias A-H fue ensayado con re-



gistro conjunto de la respiración y del ritmo cardíaco en gatos narcotizados (alfa-D(+)-glucocloralosa 50 mg/kg i. v.; uretano 250 mg/kg i.v.) con un peso de 2-3 kg mediante un aparato escritor directo de Grass. En este caso se
5 inyectaron las sustancias a investigar cada vez en la vena femoral derecha.

La siguiente tabla contiene los valores encontrados:

10	Sustancia	Dosis efectiva mínima mg/kg p.o.	Reducción del azúcar en la sangre en mg %	Efectos secundarios sobre la presión sanguínea después de administración oral de:
15	A	0,62	- 14	8 mg/kg : ninguno
	B	0,62	- 12	8 mg/kg : ninguno
	C	0,31	- 8	8 mg/kg : ninguno
	D	0,31	- 9	8 mg/kg : ninguno
	E	0,62	- 20	16 mg/kg : ninguno
20	F	0,31	- 11	16 mg/kg : ninguno
	G	0,20	- 10	16 mg/kg : ninguno
	H	10,0	- 20	16 mg/kg : disminución de la presión sanguínea significativa y duradera

25

Toxicidad aguda.

30

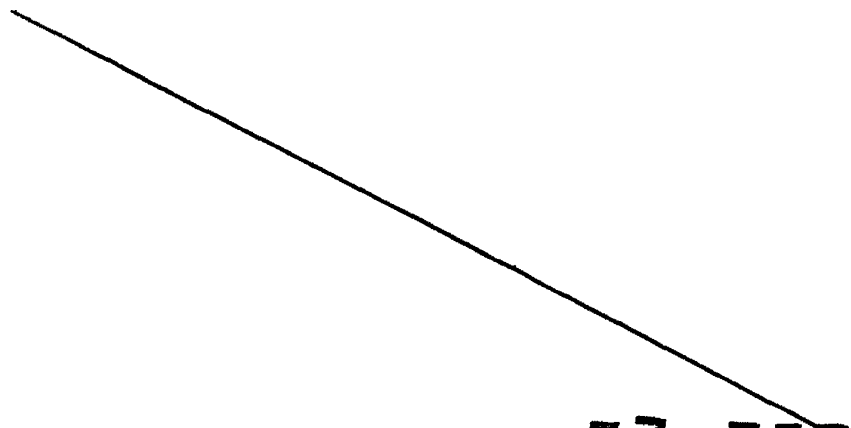
a) La toxicidad intravenosa aguda de las sales de sodio de los compuestos a investigar fue determinada en grupos cada uno de 10 ratones blancos despiertos

22.4.1970

de cría propia de la firma solicitante, con un peso corporal de 18 a 25 g. En este caso las sustancias fueron administradas a animales en ayunas durante 16 horas. Cada compuesto fue ensayado al menos en 4 dosificaciones cada vez con 10 animales por dosis. Para esto, las sales de sodio fueron disueltas en lejía de sosa 0,01 N, y en el espacio de 30 segundos se inyectaron en las venas caudales (de la cola) 0,2 ml/10 g de peso corporal de la sustancia disuelta. La DL₅₀, la dosis con cuya administración intravenosa murieron 50% de los animales en el espacio de 7 días, fue calculada de acuerdo con el método de Behrens-Kärber.

b) La DL₅₀ peroral fue determinada análogamente. Para esto, las sales de sodio o los ácidos libres (molidos: tamaño de grano 10 μ) de los compuestos a investigar, fueron administrados homogeneizados en metilcelulosa al 1%, estando contenida la cantidad de sustancia a ensayar en 2 ml de suspensión en metilcelulosa por 25 g de peso corporal.

La siguiente tabla contiene los valores encontrados:





Sustancia	Toxicidad de			
	las sales de sodio	los ácidos libres		
	DL ₅₀ g/kg p.o.	DL ₅₀ mg/kg i.v.	DL ₅₀ g/kg p.o.	
5	A	>2,0	234	>15
	B	~2,0		
	C	>2,0		>15
	D	>2,5	260	>15
	E	>2,5	210	
10	F	>2,5	191	>15
	G	1,5	300	>15
	H	1,116	400	1,25

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfo-
nil}-urea.

2 g de cloruro de ácido 4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfónico [p. de f. 126-127°C, preparado a partir de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-2-feniletíl-(2)-isoquinolein-diona-(1,3) (punto de fusión: 68°C) y ácido clorosulfónico] son calentados a 115-125°C durante 3 horas, en 50 ml de tolueno absoluto, con 0,93 g de ácido ciclohexilparabánico (p. de f. 182-186°C) y 0,57 g de trietilamina. Después del enfriamiento, el clorhidrato de trietilamina precipitado es separado por fil-



5 tración y a partir de las aguas madres se obtiene ácido
N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-
dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfo-
nil}-parabánico (espectro de masas: máximo o pico mole-
10 cular 581). A continuación, el compuesto obtenido es sa-
ponificado bien sea por calentamiento durante 24 horas a
la temperatura de ebullición en ácido clorhídrico al 10%:
dioxano = 1:1 bien sea por calentamiento durante 1 hasta
10 horas en amoníaco N/10. Después de eliminación del di-
15 solvente en vacío se suspende el residuo en ácido clorhí-
drico diluído, se filtra con succión el producto bruto, y,
para la posterior purificación, se recristaliza en metanol
y en metiletilcetona. Punto de fusión: 180-182°C.

15 Ejemplo 2

N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,
3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfo-
nil}-urea.

20 1 g de N-ciclohexil-N-formil-N'-{4-[2-(7-
-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoqui-
noleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea p. de f. : 186
- 188°C, preparada a partir de ácido N-ciclohexil-N'-
25 -{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4,4-dime-
til-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-parabánico
por hidrólisis moderada con ácido clorhídrico diluído a
20°C, es saponificado por calentamiento durante 24 horas
a la temperatura de ebullición en ácido clorhídrico al
10%: dioxano = 1:1. Después de separar por evaporación
30 el disolvente, se extrae la sulfonilurea con cloroformo
y, para la posterior purificación, se recristaliza en

22.4.1970

378757



metiletilcetona y en metanol. Punto de fusión: 180-182°C.

10,5 g de N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-
-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-
- (2)-etil7-bencenosulfonil]}-urea se disuelven en 500 ml
5 de acetona y se añade gota a gota, despacio, la cantidad
estequiométrica de metilato sódico disuelto en etanol a
de -5°C - 0°C. Se obtienen 10,1 g (91% del valor teórico)
de sal sódica de N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2)-etil7-
10 -bencenosulfonil]}-urea en forma de cristales incoloros,
que sinterizan a partir de 160°C.

Análogamente a los ejemplos 1 y 2 fueron
obtenidos los siguientes compuestos:

15 N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-
-bencenosulfonil]}-urea.

Punto de fusión de las sales sódicas: 235-
-238°C.

20 N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-etoxi-1,2,3,4-te-
-trahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-
-bencenosulfonil]}-urea.

Punto de fusión: 90°C.

Punto de fusión de las sales sódicas: 175°C.

25 N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(7-etoxi-1,2,3,4-
-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-
-bencenosulfonil]}-urea.

Punto de fusión: 107°C.

Punto de fusión de las sales sódicas: 225°C.

30 N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-isopropoxi-1,2,3,4-
-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-



-bencenosulfonil}-urea.

Punto de fusión 124°C.

Punto de fusión de las sales sódicas 183°C.

5 N-ciclohexil-N'-{4-∟2-(7-n-butoxi-1,2,3,4-
-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-
-etil7-bencenosulfonil}-urea.

Punto de fusión: 95°C.

Punto de fusión de las sales sódicas: 225°C.

10 N-ciclohexil-N'-{4-∟2-(1,2,3,4-tetrahidro-
-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-benceno-
sulfonil}-urea.

Punto de fusión: 179° - 181°C.

Punto de fusión de las sales sódicas: alre-
dedor de 205°C (con descomposición).

15 N-adamantil-(1)-N'-{4-∟2-(7-bromo-1,2,3,4-
-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-
-etil7-bencenosulfonil}-urea.

Punto de fusión: 119°C (en metanol)

20 Punto de fusión de las sales sódicas: 226°C
(con descomposición).

N-ciclohexil-N'-{4-∟2-(7-cloro-1,2,3,4-
-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-
-etil7-bencenosulfonil}-urea.

Punto de fusión 177°C.

25 N-adamantil-(1)-N'-{4-∟2-(1,2,3,4-tetrahi-
dro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil7-bence-
nosulfonil}-urea.

Punto de fusión: 199°C (en metanol)

30 Punto de fusión de las sales sódicas: 232-
-235°C (con descomposición).



N-adamantil-(1)-N'-{4-[2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea.

Punto de fusión: 184°C (en etanol).

5 N-ciclohexil-N'-{4-[2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,3-dioxo-4,4-dimetil-isoquinoleil-(2))-etil]-bencenosulfonil}-urea.

Punto de fusión 179°C (en etanol).

10 Los compuestos preparados de acuerdo con el invento pueden ser incorporados, de acuerdo con métodos conocidos, en las formas de preparados farmacéuticos usuales; en lo que se refiere a la indicación de los compuestos, se consideran principalmente tabletas y cápsulas enchufables de gelatina. La dosis individual media en la
15 administración terapéutica es de 1 a 10 mg, preferiblemente de 2,5 a 5 mg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana el 10 de marzo de 1970, bajo el número P 20 11 126.6, se acoge a los beneficios
20 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

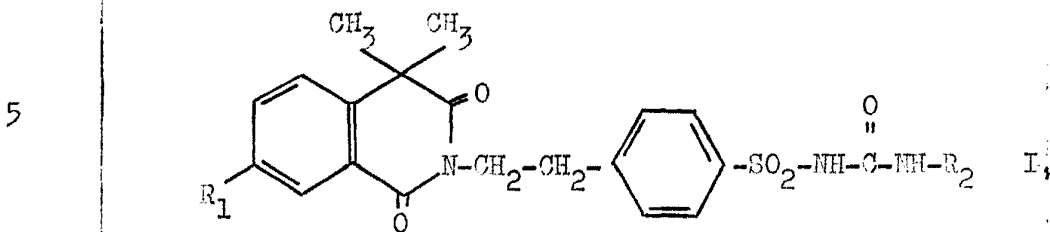
[Handwritten signature]
30
22.4.1970

378757

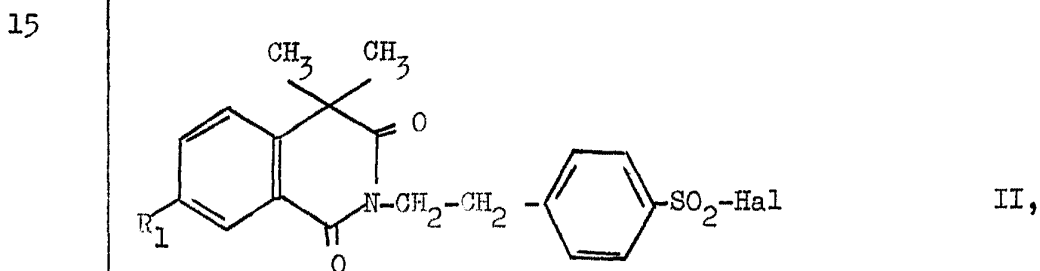
27 ABR



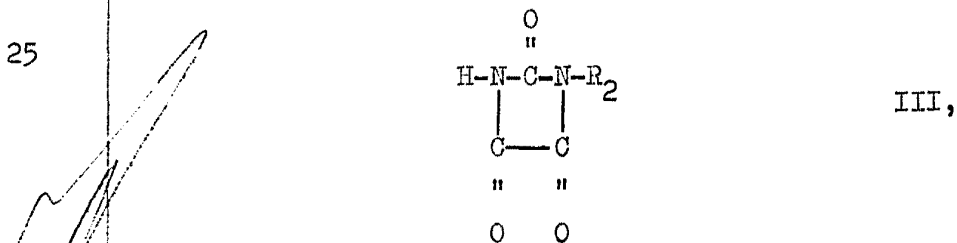
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoquinoleína de fórmula general I



10 en la que R¹ significa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, o un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y R² significa los radicales ciclohexilo o adamantilo-(1), y de sus sales de metal alcalino, caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro de ácido sulfónico de fórmula general



20 en la que R¹ es como se ha definido inicialmente y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, con un ácido parabánico de fórmula general



30 en la que R² es como se ha definido inicialmente, preferi-

22.4.1970

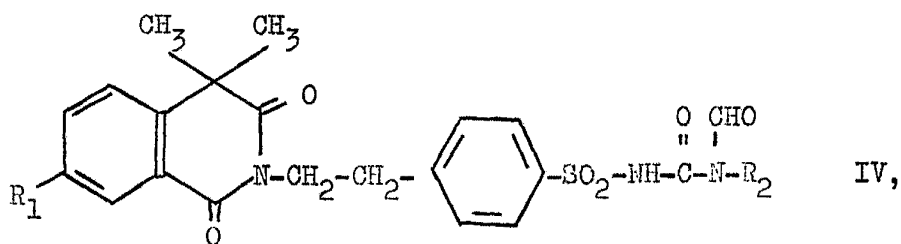


blemente en presencia de la cantidad estequiométrica de una base inorgánica u orgánica terciaria, y posteriormente se hidroliza en medio ácido o alcalino y porque los compuestos de fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento son transformados en caso deseado en sus sales alcalinas.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un compuesto intermedio obtenido por hidrólisis suave, de fórmula general



en la que R¹ y R² son como se han definido inicialmente, es hidrolizado totalmente a temperaturas elevadas.

5.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoquinoleína.

Tal y como se ha descrito en la memoria que

22.4.1970

378757

27



antecede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 ABR. 1970

P.A.

Alberto de Elzaburu

For For...

S.M./

22.4.1970

- 15 -

378757